Inferencia de modelos epidémicos para COVID-19 en Uruguay en 2020 en base a datos públicos

Ciclo de Metodología Científica II-2020

Grupo 41

Autores:

Estudiantes:

Agustina Rodríguez (5.145.881-8)

Sofía Balado (5.266.012-1)

Joaquín Recalde (5.216.954-7)

Leticia Kachadourian (4.728.983-7)

Carla Molles (4.718.520-9)

Martín Dalto (4.717.316-7)

Orientador:

Horacio Botti (3.537.962-6)

Índice

Resumen. 3

Introducción 4

Objetivo general 9

Objetivos específicos 9

Diseño de la investigación 9

Metodología 9

Población y muestra: 9

Análisis exploratorio de datos: 9

Recolección, procesamiento y visualización de datos: 9

Datos sobre casos de COVID-19: 9

Datos de movilidad: 10

Datos de NPIs en Uruguay: 10

Agrupamiento de datos: 10

Inferencia de modelos: 11

Estimación de Rt: 12

Selección de modelos: 12

Materiales: 13

Normas éticas: 13

Resultados 13

Análisis exploratorio de datos 13

Estimación del número de reproducción efectivo - Rt - 18

Inferencia de modelos epidémicos basados en ecuaciones diferenciales 18

Construcción de modelos 18

Estimación de modelos 20

Selección de modelos 22

Simulaciones con el modelo seleccionado 24

Conclusiones 25

Bibliografía 26

Resumen.

Aquí reportamos un estudio sobre la dinámica de la pandemia por COVID-19 y el efecto de las medidas no farmacológicas (NPIs) en Uruguay en el período del trece de marzo al ocho de octubre del año 2020. Con el aval del Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República, usamos datos públicos reportados por el Gobierno Nacional y por Google para inferir modelos epidémicos y el índice de reproducción R diario. R fue estimado usando EpiEstim y mostró dos máximos los días 8 y 102 ($R = 3.6 \pm 2.2$ y 3.1 ± 0.8) y picos los días 132 ($R = 2.01 \pm 0.3$), 174 ($R = 1.54 \pm 0.2$) y 204 ($R = 1.45 \pm 0.1$). Se crearon múltiples modelos tomando propuestas previas e incorporando aspectos originales los que fueron estimados en COPASI. Los principales modelos estimados se caracterizan por tener ocho módulos SEIR encadenados. Se pusieron a prueba modelos que incorporan cambios debidos a la movilidad y/o al trazado de contactos. La selección de estos según el criterio de información de Akaike (AIC) permitió inferir al mejor. Este modelo y los descartados permitieron inferir nuevos aspectos de la dinámica de la epidemia. Tomados en conjunto, nuestros resultados nos permiten concluir que el trazado de contactos tuvo una eficacia variable y explica en gran medida el éxito del control epidémico. Cabe destacar también que los resultados muestran que dicho control es delicado y que debe mantenerse el esfuerzo por mejorar estas herramientas antiepidémicas. Finalmente, nuestros resultados también subrayan que un control pobre está ya ocurriendo en el período último de estudio y que mayores esfuerzos de control serán pronto necesarios.

Abstract. Herein we report a study on the dynamics of COVID-19 pandemic and on the effects of non pharmaceutical interventions (NPI) in Uruguay in the period between March 13th and October 8th of 2020. With the endorsement of the Research Ethics Committee of Facultad de Medicina, Universidad de la República, we used public data reported by the National Government of Uruguay and Google to infer epidemic models and the daily reproduction number, R. R was estimated using EpiEstim and showed two maxima at days 8 and 102 ($R = 3.6 \pm 2.2$ y 3.1 ± 0.8) and secondary peaks on days 132 ($R = 2.01 \pm 0.3$), 174 ($R = 1.54 \pm 0.2$) y 204 ($R = 1.45 \pm 0.1$). We built multiple models inspired by previous proposals plus added original characteristics. After that, we estimated them using COPASI. The most important estimated models have 8 nested SEIR modules. We studied models which incorporate contact tracing and mobility. The selection of models, according to the Akaike Information Criterion (AIC), allowed us to infer a champion model. This model and the discarded ones gave us the possibility to infer new aspects about the dynamics of the epidemic. Taking our results together, they allow us to conclude that contact tracing had variable efficacy, but it largely explains the success of epidemic control. It should also be mentioned that the results showed control is delicate, therefore the effort to improve these anti-

epidemic tools must be maintained. Finally, our results also highlight that poor control is already happening and bigger efforts will be needed soon.
Palabras Clave: COVID-19, Modelos Epidémicos, Inferencia de Modelos, Análisis Exploratorio de Datos, SEIR, Medidas no Farmacológicas.

Introducción

Las pandemias, enfermedades emergentes y reemergentes son una amenaza grave a la salud pública en nuestro país y el mundo(1). Debemos estar mejor preparados para esas situaciones y en particular hoy para atender la pandemia de COVID-19. Entendemos por pandemia la afectación por una enfermedad infecciosa que logra traspasar las fronteras internacionales de un determinado país afectando otras naciones y/o continentes, a diferencia de una epidemia definida por el aumento de casos de una determinada enfermedad en una región(2). En el contexto actual resulta de suma importancia conocer el comportamiento de dicha enfermedad en nuestra población de manera de aproximarnos a la realidad que enfrentamos y evaluar políticas de salud pública que busquen minimizar tanto el efecto biológico directo de la enfermedad como los impactos que derivan de ella y de las medidas de combate a la pandemia. Las medidas de distanciamiento físico sostenido que se emplean para inhibir la transmisión de la enfermedad, generan fuertes cambios y problemáticas sociales, económicas y de la atención de la salud (falta de atención a otros problemas sanitarios, por ejemplo)(3).

La primera pandemia por enfermedades respiratorias agudas del siglo fue la pandemia por síndrome respiratorio agudo severo (SARS, del inglés "*Severe Acute Respiratory Syndrome*") en 2002-2003. Esta pandemia fue causada por SARS-CoV-1, un virus de la misma familia que SARS-CoV-2, agente causal de COVID-19. La pandemia de SARS de 2002 se origina en la provincia de Guangdong en China continental, y afectó a más de 8000 personas causando 774 muertes en 26 países en los cinco continentes(4). Por otro lado, entre setiembre de 2012 y el 20 de enero de 2017, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recibió informes de 27 países de 1879 casos confirmados en humanos del Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (MERS), causado por el coronavirus MERS (MERS-CoV) y de al menos 659 muertes relacionadas(5). La pandemia por SARS-CoV-2 tiene su origen también en Wuhan, provincia de Hubei, China comenzando en diciembre de 2019 a partir de la detección de un brote de casos de neumonía de etiología desconocida en un mercado local de animales vivos, declarada pandemia por la OMS el 12 de marzo del 2020(6). Hasta el 14 de noviembre se contabilizan más de 53.000.000 de casos positivos de SARS-CoV-2 y más de 1.300.000 fallecidos por esta causa en todo el mundo(7).

Si tomamos en cuenta la epidemiología de infecciones respiratorias agudas conocidas, añadimos que cada año la gripe por el virus Influenza causa entre 290.000 a 650.000 muertes anuales(8).

Los coronavirus son una familia de virus ARN monocatenarios de sentido positivo que presentan gran diversidad genética debido a altas tasas de mutación biológica. Esto les proporciona la capacidad de adaptarse fácilmente a distintos huéspedes adquiriendo gran infectividad. Se trata de virus zoonóticos; los distintos subgéneros pueden encontrarse en gran variedad de animales (por ejemplo, aves, gatos y murciélagos -que funcionan como reserva-, entre otros). La elevada frecuencia de recombinación entre subgéneros aumenta el potencial de transmisión entre especies. Estos mecanismos permitieron el surgimiento del nuevo virus recombinante SARS-CoV-2. Por el mismo motivo, se espera alta variabilidad genética del virus en los distintos países y en diferentes momentos. SARS-CoV-2 se transmite mediante secreciones nasofaríngeas de individuos infectados, principalmente por contacto directo con gotas respiratorias mayores a 5 micras, capaces de transmitirse a distancias de hasta 2 metros, cuando el sujeto tose o estornuda, a través de manos o fómites contaminados con dichas secreciones, seguido del contacto con la mucosa de la boca, nariz u ojos. La transmisión por aerosoles ocurre cuando las gotas respiratorias se mezclan con el aire, infectando al inhalarse una gran cantidad en un ambiente relativamente cerrado. Es de destacar que la infección no discrimina entre individuos inmunodeprimidos e inmunocompetentes. El período de incubación se estima en un rango de entre 2 a 14 días, aunque se han reportado casos de hasta 24 días. Además, SARS-CoV-2 es capaz de infectar a otros individuos a partir de personas asintomáticas, lo cual dificulta el control de su transmisión(9)(10,11).

Desde el brote aparecido en Wuhan, distintas medidas de control llamadas medidas no farmacológicas (NPIs, Non-Pharmaceutical/Pharmacological Interventions) se han adoptado en función de la progresión de la epidemia en los diferentes países. Las medidas utilizadas vienen de la epidemiología clásica e incluyen: identificación, aislamiento, trazado y testeo de los casos y sus contactos (hacia adelante y hacia atrás), el establecimiento de restricciones de movilidad (bloqueo de la migración y confinamientos masivos domiciliarios), la detención de actividades no esenciales, así como regulación social (voluntaria u obligatoria) para evitar superdispersiones, distanciamiento físico y uso de máscaras. Estas medidas, adoptadas en China en forma temprana han resultado efectivas(12). A diferencia, varios países europeos respondieron tardíamente, con considerable heterogeneidad y con diferentes enfoques políticos y sanitarios. Se pudo establecer una relación directa positiva entre el número de casos y la mortalidad con el tiempo transcurrido entre el primer caso y la toma de medidas de confinamiento masivo y distanciamiento social, destacando que la adopción temprana y el cumplimiento de las mismas ha generado una reducción de la mortalidad (13,14).

El primer caso de SARS-CoV-2 en América Latina se confirmó el 25 de febrero en Brasil, importado de Milán, Italia(15). Desde entonces otros países de la región comenzaron a notificar

casos confirmados(16). La llegada de este nuevo coronavirus a latinoamérica supuso un escenario complejo, con epidemias superpuestas de múltiples enfermedades, varias de ellas transmitidas por vectores (por ejemplo, el dengue)(15). Se ha propuesto, que en la mayoría de los países la experiencia epidemiológica no supuso ninguna ventaja, puesto que las infecciones endémicas precedentes en general no colapsaron el sistema de salud ni requirieron unidades de cuidados intensivos como sí lo hizo la pandemia de COVID-19. Además, las condiciones socioeconómicas del continente, el acceso al agua potable, la implementación de medidas de distanciamiento físico y el lavado de manos son prácticas cruciales difíciles de implementar en varias regiones, donde la demografía, las infecciones endémicas y las condiciones ambientales hacen mella en estas al igual que en otros continentes(16).

El 13 marzo Uruguay declaró el estado de emergencia sanitaria por COVID-19(17). Se cree que las primeras cepas ingresaron hacia fines de febrero de España y Canadá, sumándose en la primera semana de marzo casos procedentes de Australia(18). El Gobierno Nacional implementó una serie de NPIs para el control de la pandemia al igual que el resto de los países basados en la educación de la población (forma de contagio y prevención -lavado de manos, uso de barbijo, etc.-), vigilancia epidemiológica en base a la detección de casos, identificación, rastreo y detención de contactos, uso de pruebas diagnósticas, medidas de contención mediante aislamiento y cuarentena de casos, cierres de fronteras o restricciones de viaje hacia o desde sitios afectados, cuarentena a viajeros que retornan de otros países con circulación comunitaria del virus y medidas comunitarias y de distanciamiento físico (cierre de escuelas, lugares de trabajo, etc.)(19). El número de casos de COVID-19, las personas en cuidados intensivos e intermedios, los tests realizados a diario, el número de fallecidos y recuperados, y la cantidad de personal de salud afectado fueron reportados en forma diaria oficialmente a la población. Esos datos han sido organizados y publicados como datos abiertos por GUIAD-COVID-19, un grupo académico ad hoc independiente e interdisciplinario el cual uno de nosotros integra(20). Además, Google ha creado un registro abierto de datos de movilidad a nivel global por departamentos, distritos y países(21). Estos registros muestran cambios que se pueden interpretar como el resultado de los efectos combinados de conductas espontáneas e inducidas frente a la pandemia. Uruguay experimentó un éxito relativo a partir de la tercera semana de marzo sobre la contención de la pandemia, a pesar de no haber adoptado ninguna estrategia estricta o políticas exhaustivas de pruebas y trazabilidad de casos, debido en parte a las medidas de contención. En contrapartida, Brasil, a pesar de haber tomado consideraciones similares a las de nuestro país no generó ninguna política de contención clave o estrategias claras de detección y rastreo de contactos, generando en consecuencia el desborde de su sistema de salud. A su vez Argentina, si bien implementó medidas estrictas e incluso más extremas de contención se cree que subestima moderadamente el número real de

casos por pruebas no tan consistentes y rastreos de contactos comenzados en forma tardía, entre fines de marzo y principios de abril. Por último, es necesario destacar a Paraguay, que ha demostrado controlar la pandemia con baja incidencia de casos y buen desempeño de su sistema de salud a mediados de mayo basándose en una estricta contención, pruebas y rastreo de casos (22). De esto se concluye que aquellos países que han adoptado una estrategia de control basados en el testeo intensivo y restricción del movimiento mediante aislamiento de casos y cuarentena de contactos mantienen un número constante y manejado de casos, haciendo hincapié en la disponibilidad de tests diagnósticos y en su búsqueda. El testeo debe dirigirse en base a criterios clínicos y epidemiológicos, destacando casos sospechosos, contacto de casos confirmados sean o no asintomáticos y personal con alta exposición y contacto estrecho y frecuente con pacientes o con la población general (por ejemplo, personal de salud, de seguridad y bomberos, etc.). Varias de estas medidas han contribuido a la disminución en la utilización de cuidados críticos y han reducido la mortalidad(19).

El enfoque de la inferencia de parámetros y diseño de modelos que ayuden en la comprensión de la dinámica de la infección por SARS-CoV2 ya ha sido utilizado por otros científicos en distintos lugares del mundo. Los mismos han utilizado datos disponibles en sus respectivos países para modelar dicha dinámica, calcular el número básico de reproducción y el número de reproducción variable en el tiempo, y estimar el impacto de las NPIs. El número de reproducción básico R0, mide la transmisibilidad de un virus. Es el promedio de nuevas infecciones secundarias a cada persona infectada al inicio de un brote, cuando esencialmente toda la población puede considerarse susceptible. Es una cantidad adimensional que relaciona la transmisibilidad, la tasa de contactos y la duración de la infección(23). Nos permite predecir si el sistema dejado libremente (sin intervenciones) evolucionará a un equilibrio sin epidemia (si R0 es menor a 1) o a una epidemia (si R0 es mayor a 1) y también proporciona una idea de la fuerza de contagio y velocidad con la cual se propagará la enfermedad en la población(24). El número de reproducción puede estimarse en función del tiempo y de las medidas de control. El número promedio real de casos secundarios por caso infectado a cada momento se llama Rt (*número de reproducción efectiva*) y se calcula a partir de parámetros epidémicos aun cuando se estén efectuando NPIs. Al igual que R0, si Rt es mayor a 1 indica que el brote es autosuficiente y que probablemente continuará propagándose. En cambio, si es menor a 1 indica que el número de casos nuevos disminuye con el tiempo, tendiendo a cero. Por tanto, R0 y Rt son cantidades de balance de lo más importantes para conocer la dinámica de una epidemia. Las medidas a tomar tienen como objetivo disminuir el Rt(25,26).

El modelo SIR toma en cuenta tres compartimientos (estados posibles) en que puede encontrarse una persona en un momento dado del transcurso de una epidemia, y los relaciona a través de las

tasas de pasaje de un compartimiento a otro. Estos son: S (susceptibles), I (infectados) y R (removidos, incluyendo recuperados y fallecidos). En este modelo, los individuos del compartimiento infeccioso tienen contacto con individuos susceptibles, produciéndose así nuevas infecciones. Se asume que la interacción entre ellos es aleatoria. Una vez el individuo infectado se recupera adquiere inmunidad, por lo que se tiende a tener cero infectados a largo plazo. Si bien el modelo SIR es uno de los modelos mejor estudiados en general, el modelo SEIR incluye un cuarto compartimiento llamado E (expuestos), que representa a los individuos en período de incubación. Este modelo es más adecuado para describir aquellas enfermedades que presentan un período de latencia entre la adquisición de la infección y el pasaje al estado infeccioso(25). Los modelos SIR y SEIR han sido utilizados en gran medida para estudiar el comportamiento de distintas enfermedades infecciosas. Pueden ser modificados para incluir nuevos compartimentos e interacciones entre ellos que permitan reflejar de forma más precisa la dinámica de las epidemias. Por ejemplo, en Calvetti et al. es propuesto el modelo SE(A)IR, que agrega el compartimento A que representa la población infectada asintomática. Como no es posible estimar el número exacto de asintomáticos, se incluyó el compartimento A dentro de E, agregando al modelo el flujo E → R. La utilidad de los modelos matemáticos radica en la capacidad que tienen de responder ciertas preguntas como, qué pasaría si se implementan medidas o no de distanciamiento físico, si mejorara la respuesta del sistema sanitario, etc; lo que permite proyectar la evolución de la epidemia bajo diferentes escenarios, aportando asi insumos para la toma de decisiones. Sin embargo, una desventaja que presentan los modelos clásicos es que parten del supuesto que la población está distribuida homogéneamente en el espacio. Esto no es aplicable en la mayoría de los países donde la población está subdividida en distintas comunidades con realidades demográficas diferentes, en las cuales el tipo y frecuencia de contacto entre los individuos puede variar en gran medida, así como también estas tasas pueden variar en el tiempo de acuerdo a los nuevos patrones de movilidad adoptados por las comunidades al tomar conciencia de los riesgos a la exposición(27). Debemos tener en consideración que los modelos permiten generar estimaciones de lo que podría suceder en un determinado contexto, bajo determinados parámetros y supuestos, con determinados datos, y considerando todas sus limitaciones potenciales. No son oráculos que permitan predecir o pronosticar qué va a pasar en el futuro. En cuanto a esto, George E. P. Box escribió que “en esencia, todos los modelos están equivocados, pero algunos son útiles”(28).

En resumen, diferentes medidas de control han sido aplicadas, con creciente intensidad y en diferentes momentos de la evolución de la pandemia, buscando interrumpir la transmisión del virus. La clave radica en el rastreo de contactos, el aislamiento y el distanciamiento físico y la relajación de estas supone un riesgo para futuros rebrotes(19). Basados en esto, nuestra propuesta

de trabajo consistió en estudiar modelos epidémicos que integren los procesos asociados a medidas sanitarias y sus impactos, siendo de nuestro interés los potencialmente aplicables a COVID-19 en Uruguay.

Objetivo general

Contribuir a la mejor comprensión de la dinámica epidémica de COVID-19 y al conocimiento de la eficacia de las medidas de control en Uruguay.

Objetivos específicos

1) Estimar R0 y Rt para la epidemia de COVID-19 en Uruguay.
2) Estudiar la eficacia de las distintas NPIs aplicadas en Uruguay.

Diseño de la investigación

Se trata de un estudio observacional analítico con fuentes de datos secundarias, con una fase exploratoria y otra confirmatoria.

Metodología

Población y muestra:

Nuestro proyecto está enfocado en la población de Uruguay y usa datos poblacionales de acceso público (de nivel nacional y metropolitano). Para algunos modelos utilizamos clustering de datos por departamentos, generando tablas con dos y tres clusters.

Análisis exploratorio de datos:

El análisis exploratorio consiste en procesar datos de forma gráfica y cuantitativa, de manera de poder elaborar a partir de ellos una hipótesis que luego debe ser probada(29). En este proyecto se utilizó en el procesamiento y análisis primario de los datos incluidos para luego poder plantear nuestras hipótesis a través de modelos epidémicos.

Recolección, procesamiento y visualización de datos:

Datos sobre casos de COVID-19:

Se utilizaron datos extraídos de GUIAD-COVID-19(30). Los datos disponibles en su repositorio son los siguientes datos públicos: fecha, número de día desde el inicio del conteo público de casos (13/03/2020), cantidad de personas con infección en curso en la fecha y día indicados, cantidad casos nuevos en la fecha y día indicados, cantidad total de casos acumulados en la fecha y día indicados, cantidad de personas fallecidas a causa de COVID-19 en la fecha y día indicados,

cantidad acumulada de personas fallecidas a causa de COVID-19 en la fecha y día indicados, cantidad de personas con COVID-19 en CTI en la fecha y día indicados, cantidad de personas con COVID-19 en CI en la fecha y día indicados y cantidad acumulada de personas con COVID-19 que se han recuperado ya en la fecha y día indicados, los cuales son actualizados día a día.
Los datos fueron descargados en formato CSV y convertidos a unidades de concentración, dividiéndolos por la constante de Avogadro (6.022E23) de forma que coincida con los formatos aceptados por el software COPASI, utilizado para la estimación de modelos.

Datos de movilidad:

Además, se utilizarán datos de movilidad medidos por google. La finalidad de los Informes de Movilidad Local de Google es proporcionar información sobre los cambios que se han producido como consecuencia de las políticas que se han establecido para el control de la pandemia. Estos informes muestran las tendencias de movimiento a lo largo del tiempo ordenadas por zonas geográficas y clasificadas en diversas categorías de lugares como comercios y espacios de ocio, supermercados y farmacias, parques, estaciones de transporte público, lugares de trabajo y zonas residenciales. Esta información se crea a partir de conjuntos de datos agregados y anonimizados provenientes de usuarios que han activado el historial de ubicaciones (21).

Datos de NPIs en Uruguay:

También utilizaremos datos de NPIs, basados en intervenciones científicas no específicas y no invasivas sobre la salud de las personas. Consisten en productos, métodos, programas o servicios conocidos por la población. Se encuentran asociados a procesos biológicos y psicológicos hallados en estudios clínicos, con impacto medible en la salud, calidad de vida, marcadores conductuales y socioeconómicos(31). Por parte del Gobierno se tomaron una batería de medidas para atender la emergencia sanitaria dentro de diferentes sectores que incluyen acciones sociales, de trabajo, en la economía, el sector productivo, con el exterior, el transporte, la seguridad, la salud y la educación, y en la página de la Presidencia del Uruguay están en detalle cuáles fueron cada una de las medidas adoptadas en cada sector, siguiendo un orden cronológico de estas(32).
La visualización de los datos se realizó como gráficos lineales y de dispersión en Origin (33).

Agrupamiento de datos:

Se utilizó el software GCluto para realizar clustering de acuerdo a los datos de infección en curso por departamento, obteniendo como resultado tres grupos que se detallan más adelante(34).

Esto surge del entendimiento de que la pandemia no se comporta de la misma manera en todo el territorio nacional, así como la población se distribuye de manera desigual, afectando la dinámica de los modelos SEIR que toman a los susceptibles como una población homogénea.

Inferencia de modelos:

La inferencia de modelos nos permite tomar decisiones sobre un conjunto de modelos, poniendo en consideración su poder predictivo y su capacidad de explicar sucesos de la realidad en un sistema dado. Se puede dividir en tres etapas: parametrización (o construcción de modelos), estimación de parámetros y selección de modelos. El resultado es una lista de modelos que pueden encontrarse en dos categorías principales: descartados y no descartados (promovidos en forma provisoria, hasta tanto no se puedan descartar usando nuevos conjuntos de datos)(35,36). Nosotros la empleamos como herramienta para entender cómo ocurre la pandemia de COVID-19 en nuestro país, es decir, para intentar explicar a través de modelos los datos observados de ella. Así como otros trabajos realizados durante esta pandemia, nosotros basamos el nuestro en modelos expresados en sistemas de ecuaciones diferenciales SEIR. En base a modelos que recabamos de la literatura científica, creamos variantes donde hemos incluido otros compartimentos como infectados en cuarentena, en CTI, etc. Además, utilizamos la variación del número de trazadores mediante concentraciones iniciales de 0, 10, 50 y 100 y la estimación de esta concentración. Estos modelos en conjunto con datos nacionales de acceso público fueron usados para estimar parámetros y luego para seleccionar los modelos que mejor ajustaron a los datos observados. También relacionamos el impacto de las NPIs con los datos de movilidad en Uruguay medidos por Google.

Para estimar los modelos utilizamos COPASI, un programa de uso libre (Artistic license 2.0. Copyright (c) 2000-2006, The Perl Foundation) que realiza simulación y análisis de modelos de redes de procesos dinámicos diversos. El uso principal de COPASI es su aplicación al estudio de redes de reacciones bioquímicas, pero también puede representar otros tipos de procesos (por ejemplo, las especies podrían ser tipos celulares, personas, etc.). Para la estimación de los parámetros de cada modelo, se utilizaron rangos de valores extraídos de la literatura (por ejemplo, el tiempo que dura la enfermedad por coronavirus), que luego pudieron ser modificados de acuerdo a la necesidad de ajuste. La salida de datos de COPASI permite a los usuarios definir archivos de informes donde se escriben los datos durante las simulaciones y análisis. Estos archivos de informes son útiles para importar datos a otras aplicaciones para su posterior análisis y visualización.

Estimación de Rt:

Para la estimación del número de reproducción variable en el tiempo (Rt) se utilizó EpiEstim(37). Es una aplicación web diseñada para estimar la transmisibilidad de enfermedades infecciosas durante un brote. Utiliza series de tiempo de incidencia de la enfermedad (precargados o aportados por el usuario -formato CSV-) o los datos del paciente, y valores de intervalo de serie y R0 para hacer estimaciones diarias de Rt(38). El intervalo de serie se define como el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas de un caso primario y el inicio de los síntomas de un infectado secundario(39). Su valor es establecido a priori en concordancia con los valores estimados en estudios realizados hasta el momento, así como también debe establecerse un valor para R0. Las estimaciones de Rt se realizan suponiendo que son constantes dentro de un intervalo de tiempo al que se le llama ventana deslizante. Cada Rt calculado es entonces un promedio de la transmisibilidad registrada en ese período. Una ventana muy pequeña será muy sensible a los cambios diarios, mientras que una más larga estimará Rt con mayor precisión(38). En base a previas estimaciones con diferentes variaciones de parámetros tanto nuestras como encontradas en la literatura concluimos utilizar una ventana deslizante igual a 7 días, un R0 igual a 3 (DE) y un intervalo de serie igual a 4.

EpiEstim funciona a través de R, un lenguaje de programación y un paquete homónimo flexible de programas de uso amplio en bioinformática y bioestadística (40).

Selección de modelos:

Los tipos de modelos que inferimos son causales, dinámicos y predictivos. Para el descarte o "promoción" de modelos se puede elegir juzgar cuantitativamente la calidad global de los mismos (compromiso entre complejidad y ajuste entre los datos calculados y los observados) y la incertidumbre de las estimaciones de sus parámetros. Para lo primero usamos los criterios de información AIC y BIC (Akaike´s Information Criterium y Bayesian Information Criterium) y cantidades derivadas(41)(42).

$$\mathbf{AIC = n + n \log 2\pi + n \log(RSS/n) + 2(p + 1)}$$

$$\mathbf{BIC = n + n \log 2\pi + n \log(RSS/n) + (\log n)(p + 1)}$$

Donde n es el número de observaciones (puntos), RSS es la sumatoria de residuales cuadrados, RSS/n es la estimación de máxima verosimilitud de la varianza media, p+1 es el número de parámetros más 1 al considerar la estimación de la varianza como uno de los parámetros del modelo. Comparamos resultados también usando RSS/(n-p) como estimador de la varianza no sesgado en lugar del más tradicional RSS/n. En la comparación de modelos si se usa un mismo

set de datos la cantidad n + n log 2π es constante, por ende, pueden omitirse dichos términos tanto en AIC como en BIC. Por ejemplo, delta AIC (Δ AIC) puede calcularse como:

$$\mathbf{\Delta\ AIC_{(m1\text{-}m2)} = n\ log(RSS_{m1}/n) + 2(p_{m1} + 1) - n\ log(RSS_{m2}/n) - 2(p_{m2} + 1)}$$

Donde: $\Delta\ AIC_{(m1\text{-}m2)}$ es la diferencia de AIC entre los modelos 1 (m1) y 2 (m2).
Tomando a la incertidumbre en la estimación de cada parámetro como medida de calidad de los modelos, usamos el criterio de que esta no puede ser demasiado baja (típico de modelos sub-ajustados, sesgados) ni demasiado alta (modelos sobre-ajustados, no constreñidos adecuadamente, con alta varianza), siendo el coeficiente de variación una indicación razonable de la calidad del ajuste (CV de alrededor de 30% para cada uno de los parámetros)(43). El análisis de la calidad de los modelos también incluye la visualización de los residuales de los ajustes como función del tiempo. Si estos se distribuyen al azar, será indicación de que el modelo estimado es correcto. En cambio, un claro patrón de distribución de los residuales en el tiempo indicará un fuerte sesgo.

Materiales:
Utilizamos computadoras personales.

Normas éticas:
Según el decreto 158/019 esta monografía califica como investigación en seres humanos. Es por esto que el protocolo de investigación fue enviado al comité de ética de la Facultad de Medicina (UdelaR) para su evaluación. Habiendo recibido la aprobación correspondiente seguimos el curso de la investigación como fue previsto. Los datos utilizados son anonimizados, de acceso público, obtenidos a partir de la base de datos de GUIAD-COVID-19. El fin de nuestra monografía es contribuir al conocimiento científico de nuestro país en la comprensión de la pandemia que transitamos actualmente.

Resultados
Análisis exploratorio de datos
Al observar el gráfico de personas con infección en curso (Fig.1, Panel B), sugiere que la epidemia tiene dos fases: una antes y otra después del día 100. La primera fase comprendería el período de tiempo que termina con la casi supresión de la pandemia en Uruguay e incluye luego de la instalación rápida y potente, la relajación parcial y progresiva de la NPIs. De ahí en más, con

altibajos, la epidemia ha ido en ascenso hasta el ocho de octubre de 2020, que es el fin del período que comprende nuestra monografía.

El porcentaje máximo de personas en CTI en este margen de tiempo ha sido de 6,41 % y su pico máximo (16 personas en CTI) coincide con uno de los mayores picos de la curva de personas cursando la enfermedad (241 casos activos) en los días 31 y 32 de la pandemia en nuestro país, pero a partir del día 138 la proporción de casos CTI/Casos activos es menor. Esto podría explicarse por el aumento de la rigurosidad del "contact tracing", debido a que en una primera etapa por definición del Ministerio de Salud Pública solo tenían indicación de PCR test las personas con síntomas compatibles y moderados. Acompañando el aumento de la capacidad de testeo, se cambió la indicación de PCR test, incluyendo los contactos de casos confirmados, por lo que más personas asintomáticas o con síntomas leves fueron registradas como casos activos(44,45).

De los datos por departamentos (figura 2), podemos observar que al principio de la epidemia no contamos con cantidades de personas con infección en curso en cada departamento; esto se debe a que, en un principio, no se separaron de esta manera y el repositorio de GUIAD-COVID-19 lo contabiliza a partir del día 46 de pandemia.

Con la comparación de los tres grupos de datos, podemos observar que el grupo de Artigas no participa de manera significativa en la primera fase de la pandemia. En la segunda fase se observa una clara influencia de los casos de este grupo en conjunto con el grupo de Montevideo. Por último, es de destacar que el tercer grupo (Rivera) influye en buena medida a la generación de la segunda fase de la pandemia en el territorio nacional.

La visualización de los datos y el ajuste de los modelos sugiere la necesidad de tener mejores datos que los publicados por el Sistema Nacional de Emergencias (SINAE) y recogidos por GUIAD-COVID-19. Una posibilidad es considerar que los datos públicos asumen a una persona como caso activo en el momento en que su test da positivo, y no en el momento en que se contagia. Podemos decir entonces que la información que nos brinda tiene el retraso que supone la aparición de los síntomas, la consulta en el sistema de salud, el testeo y su resultado. En base a esto y a la literatura asumimos que este retraso es de una semana(46). En consecuencia, retrasamos en una tabla los datos públicos y los introdujimos en los modelos.

La movilidad fuera de los hogares reportada por Google (promediada) y la cantidad de casos activos parecen indicar que estos fenómenos podrían estar asociados. En los primeros 100 días de pandemia, observamos una brusca caída de la movilidad en nuestro país, que se acompaña de un control parcial de esta. En la segunda fase se observa un aumento sostenido de la movilidad que podría relacionarse con el aumento de los casos activos hasta el ocho de octubre. La disminución de la movilidad puede ser resultado de la campaña "quédate en casa" impulsada por el gobierno,

por el teletrabajo impulsado por las empresas, y por el uso responsable de la libertad practicado por la sociedad, entre otros factores(47,48). A partir del día 100 en el que se transmite la idea de control de la pandemia, disminuyen progresivamente las NPIs, la actitud de la sociedad tiende hacia la confianza en la situación y la publicidad gubernamental promotora de hábitos de prevención disminuye, se observa un aumento sostenido de la movilidad y de los casos activos.

Figura 1

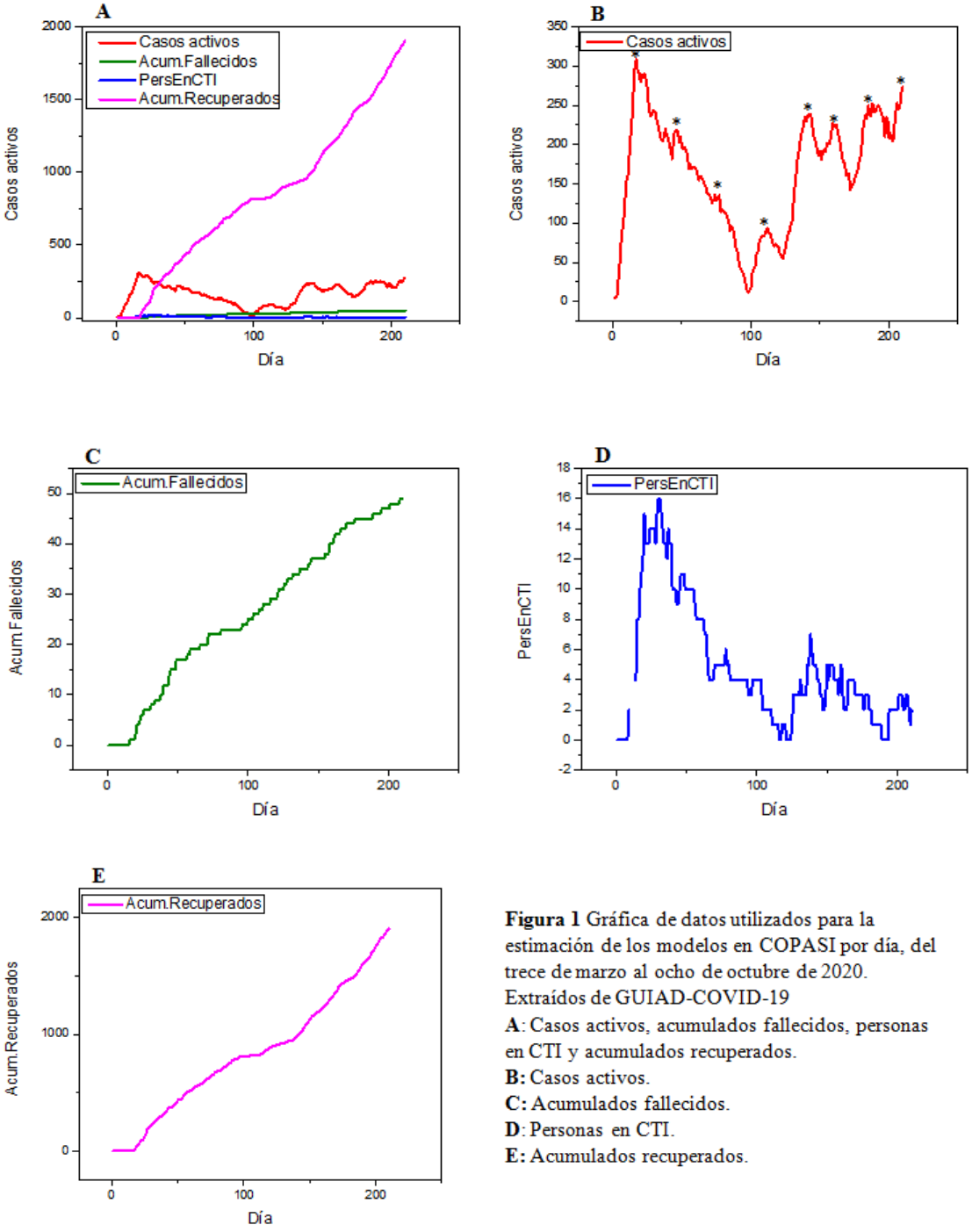


Figura 1 Gráfica de datos utilizados para la estimación de los modelos en COPASI por día, del trece de marzo al ocho de octubre de 2020. Extraídos de GUIAD-COVID-19
A: Casos activos, acumulados fallecidos, personas en CTI y acumulados recuperados.
B: Casos activos.
C: Acumulados fallecidos.
D: Personas en CTI.
E: Acumulados recuperados.

Figura 2

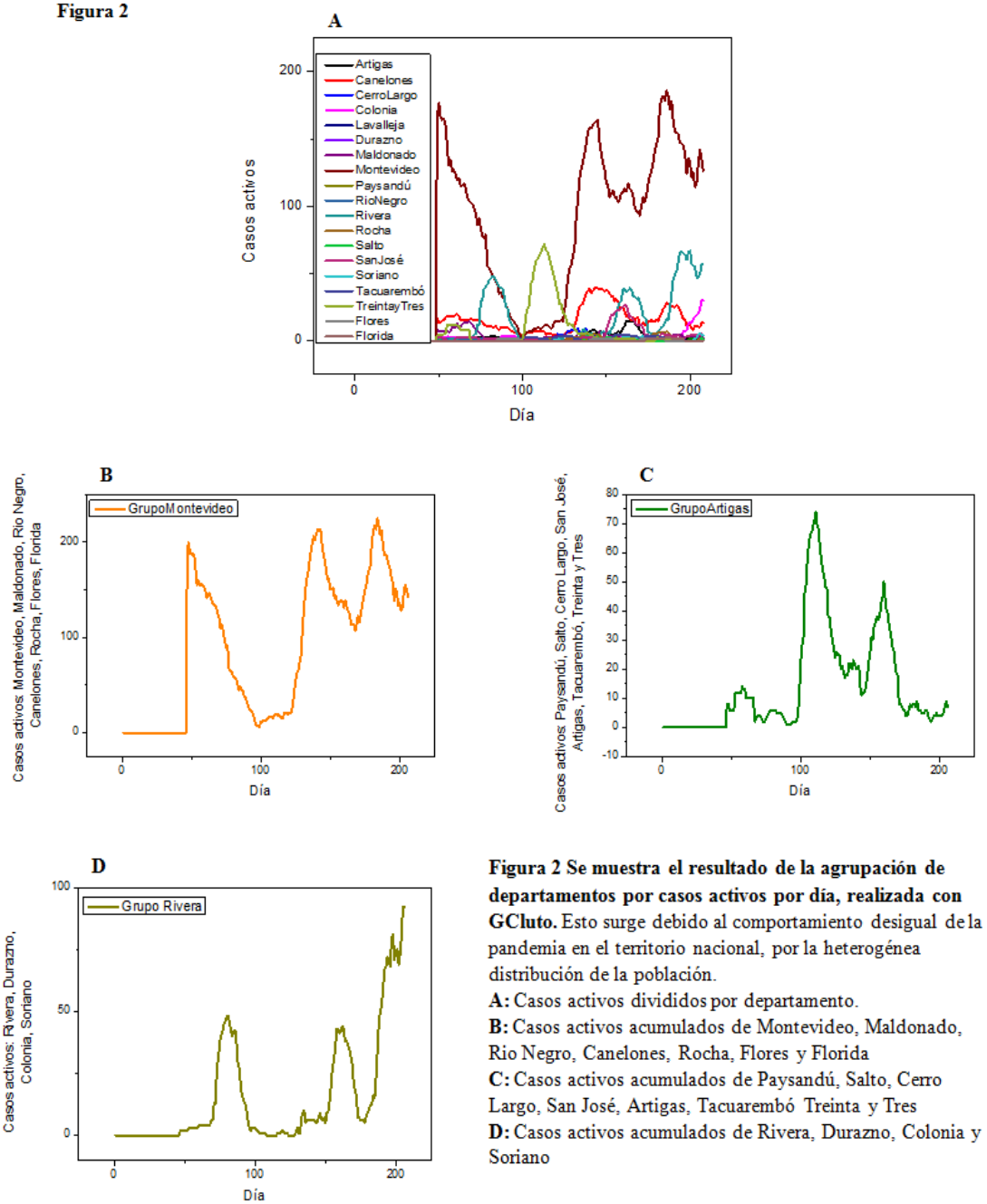


Figura 2 Se muestra el resultado de la agrupación de departamentos por casos activos por día, realizada con GCluto. Esto surge debido al comportamiento desigual de la pandemia en el territorio nacional, por la heterogénea distribución de la población.
A: Casos activos divididos por departamento.
B: Casos activos acumulados de Montevideo, Maldonado, Rio Negro, Canelones, Rocha, Flores y Florida
C: Casos activos acumulados de Paysandú, Salto, Cerro Largo, San José, Artigas, Tacuarembó Treinta y Tres
D: Casos activos acumulados de Rivera, Durazno, Colonia y Soriano

Figura 3

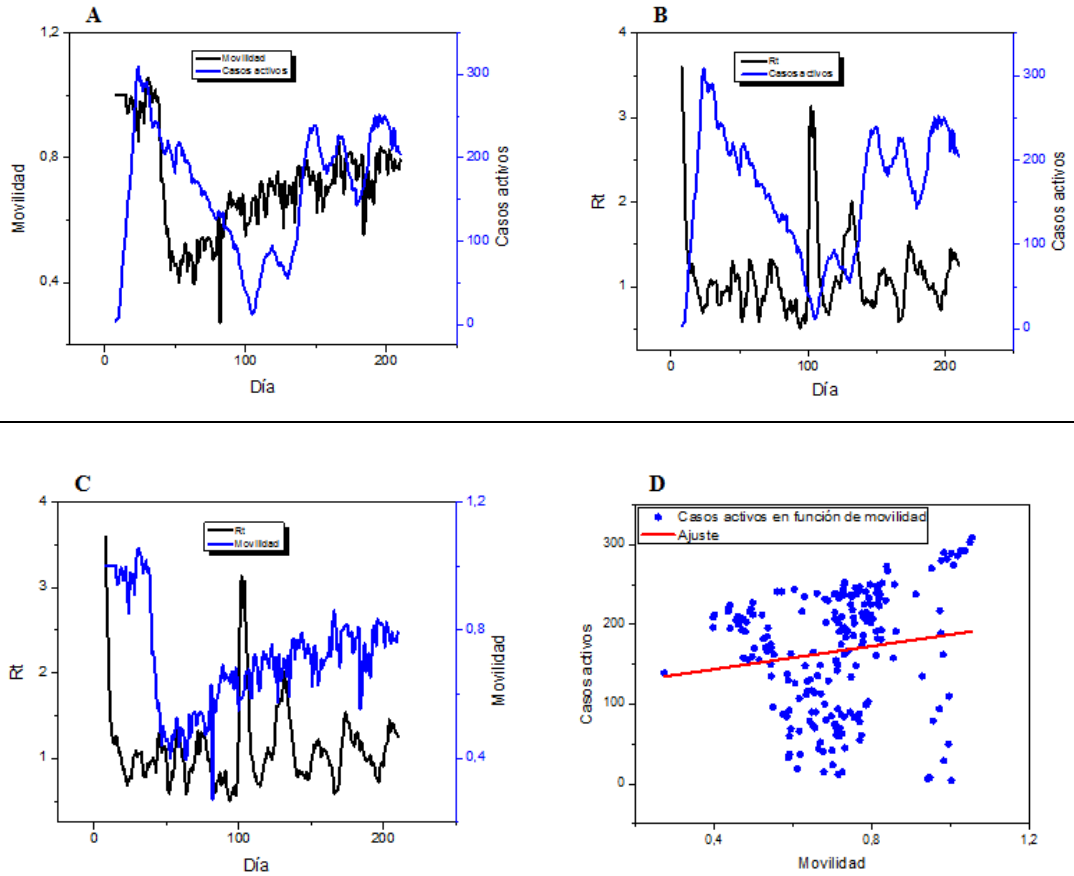


Figura 3 Se muestran comparaciones de movilidad (medida por Google), número de reproducción efectivo (Rt) estimado en EpiEstim y casos activos por día (extraídos de GUIAD-COVID-19).

A: En negro movilidad y en azul casos activos en el tiempo.
B: En negro Rt y en azul casos activos en el tiempo.
C: En negro Rt y en azul movilidad en el tiempo.
D: Casos activos en función de movilidad.
E: Rt en función de movilidad.

Estimación del número de reproducción efectivo - Rt -

En la **figura 3** se observa el número de reproducción efectivo desde el trece de marzo hasta el ocho de octubre, y sugiere que un alto Rt (3.5) al comienzo de la pandemia en Uruguay tiene como consecuencia el pico más alto de casos diarios reportados. Un descenso brusco y un mantenimiento de este por debajo de uno gran parte de los días, lleva a un descenso de los casos hasta el día 100. En ese momento, un pico de Rt da inicio al aumento sostenido de los casos activos hasta el ocho de octubre. Este aumento repentino del Rt puede dar lugar a dos interpretaciones: en primer lugar podría deberse a un error de estimación de EpiEstim, debido a que el margen de error aumenta cuanto menor es Rt. Por otro lado, se podría asumir que fue necesario un Rt lo suficientemente alto para retomar la tendencia creciente de la pandemia.

Inferencia de modelos epidémicos basados en ecuaciones diferenciales

Construcción de modelos

Los modelos utilizados están basados en la estructura del modelo SEIR(25) anidándolo múltiples veces. Las gráficas de casos activos en función del tiempo, evidencian variedad de brotes o "picos" (Fig. 1, B). Por tanto, con la intuición de que solo así lograríamos buenos ajustes, construimos modelos epidémicos con múltiples módulos SEIR. Los distintos módulos están conectados entre sí, de manera que los infectados del primero, son quienes generan los expuestos del siguiente, repitiéndose esta lógica hasta el último módulo(49).

$$S + I_i \rightarrow E_{i+1} + I_i$$
$$E_{i+1} \rightarrow I_{i+1}$$

Los modelos incluyen procesos que llevan a la formación de casos en "cuarentena" (C) y en centros de terapia intensiva (CTI). Modelamos la conversión de una persona infectada e infectante en una persona infectada aislada (C) mediante la interacción con el sistema sanitario representado por un número de elementos llamados "trazadores" (T) en un proceso en dos etapas que llamamos trazado:

$$I_i + T \xrightarrow{k_T} I_iT$$
$$I_iT \xrightarrow{k_C} C + T$$

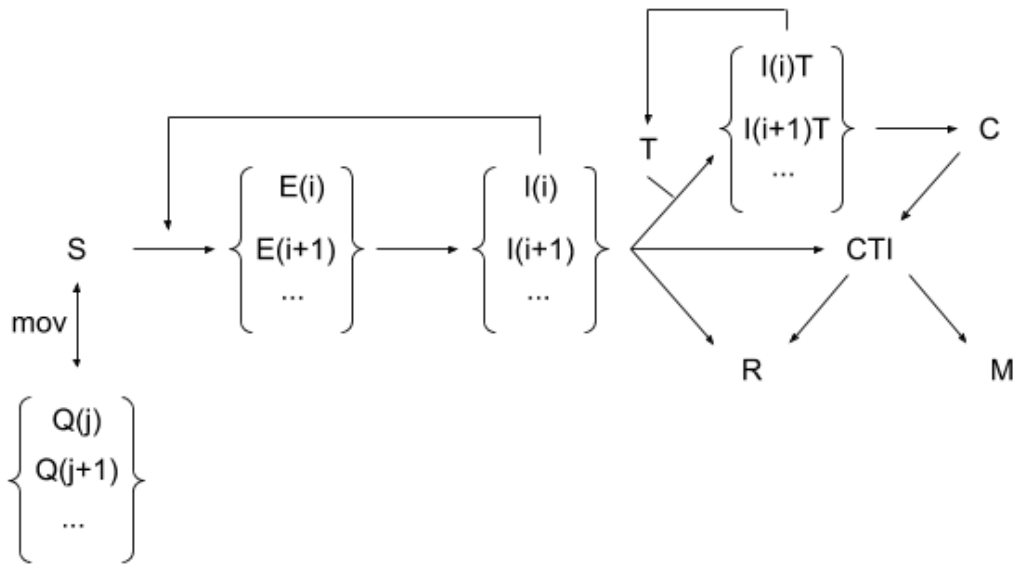
En la realidad este es un complejo proceso que incluye múltiples más simples (consulta del paciente, testeo y trazado de contactos por ejemplo) y subsistemas (personas sintomáticas, laboratorios, equipos de trazadores) donde cada proceso y subsistema puede ser limitante(50). En

los modelos incluídos en este trabajo la eficacia del proceso de trazado depende de la cantidad de T, de los valores de las constantes k_T y k_C y de la competencia con otros procesos (ingreso a CTI y remoción). El ingreso al CTI y la remoción (para dar Removidos, R) son las otras posibles evoluciones de un infectado.

I_i -> R	k_R
I_i -> CTI	k_{CTI}

De igual forma, modelamos que personas en "Cuarentena" (C) pueden derivar en CTI, compitiendo con la remoción. Las muertes ocurren únicamente de personas en CTI, de acuerdo con la reportada continencia de nuestro sistema sanitario(51,52). Otro modelo incluye una especie que consume a los susceptibles, pudiendo pasar a diferentes y sucesivos estados de cuarentena, para luego poder volver a ser susceptibles desde cualquiera de ellos. Luego de obtener un buen ajuste de este modelo, sus reacciones fueron agregadas al de ocho módulos epidémicos con diez trazadores, para intentar visualizar el efecto de la movilidad sobre el conjunto de la pandemia. En estos modelos utilizamos los datos corridos una semana hacia atrás, mencionados previamente. La estructura básica de los modelos construidos queda representada en el esquema 1.

Esquema 1. Conjunto de entidades y procesos considerados en distintos modelos.



De acuerdo con el esquema 1, se crearon los siguientes modelos:

8M_10T: modelo de ocho módulos con 10 trazadores.

8M_50T: modelo de ocho módulos con 50 trazadores.

8M_100T: modelo de ocho módulos con 100 trazadores

8M_ST: modelo de ocho módulos con trazadores suprimidos.

8M_TE: modelo de ocho módulos con estimación de la cantidad de trazadores.

8M_ME_TE: modelo de ocho módulos con modelo de movilidad incluido y estimados sus parámetros, con cantidad de trazadores estimada.

8M_ME_ST: modelo de ocho módulos con modelo de la movilidad incluido y estimados sus parámetros, con trazadores suprimidos.

8M_MF_TE: modelo de ocho módulos con modelo de movilidad incluido y sus parámetros fijos, con cantidad de trazadores estimada.

8M_MF_ST: modelo de ocho módulos con modelo de movilidad incluido y sus parámetros fijos, con trazadores suprimidos.

8M_TE2: duplicado de 8M_TE

Estimación de modelos

Para la estimación de todos los modelos utilizamos archivos de ingreso de datos a COPASI tipo TSV (de "Tab-Separated Values") con cinco columnas tituladas y 210 filas. Las columnas de izquierda a derecha son "días" (días desde el inicio de la pandemia en Uruguay), "fallecimientos acumulados", "recuperados acumulados", "personas en CTI" (personas con COVID-19 en CTI) y "casos activos menos CTI" (cantidad de personas con COVID-19 en curso menos aquellos que están en CTI). Los datos fueron mapeados a entidades/variables en los modelos como sigue: "dias" = tiempo en días; "fallecimientos acumulados" = M; "recuperados acumulados" = R; "personas en CTI" = CTI; y "casos activos menos CTI" = cantidad global, "Activos menos CTI" = suma de I(i), C, I(i)T.

Para la optimización de modelos en COPASI con el fin de obtener mejores valores residuales utilizamos primariamente el método "Particle Swarm", que optimiza mediante la búsqueda de un mínimo global (todo el espacio de búsqueda), logrando así buenos resultados. Posteriormente se utilizó el método "Hooke and Jeeves" para lograr valores residuales aún menores, tratando de generar un mejor ajuste en los modelos(53).

Figura 4

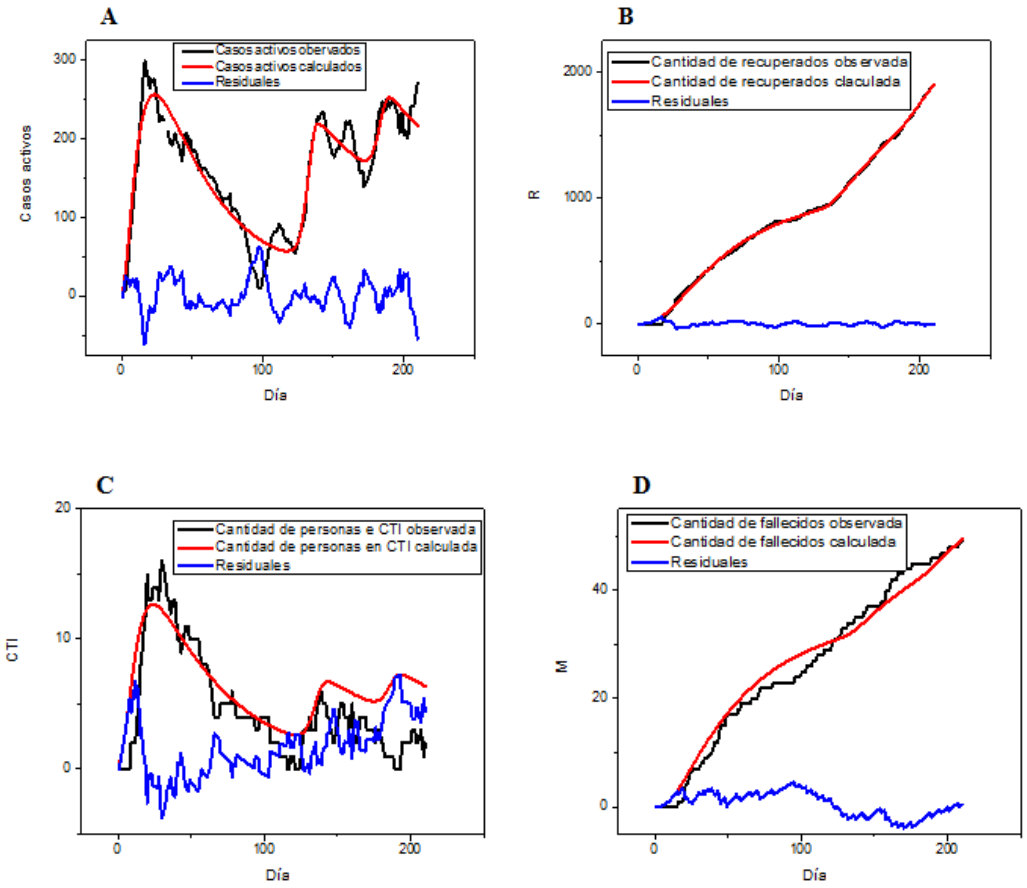


Figura 4. Estimación de variables dependientes de acuerdo con un modelo de 8 módulos SEIR con parámetros de trazado ajustable. Se estimaron modelos de distinta estructura con COPASI incluyendo este que resultó ser el de mayor probabilidad (calidad). En líneas negras, rojas y azules mostramos las curvas de datos observados, datos calculados y residuales (Calc-Obs) respectivamente. **A:** Casos con COVID-19 en curso menos casos en CTI; **B:** Fallecimientos acumulados; **C:** personas en CTI y Panel; **D:** personas recuperadas.

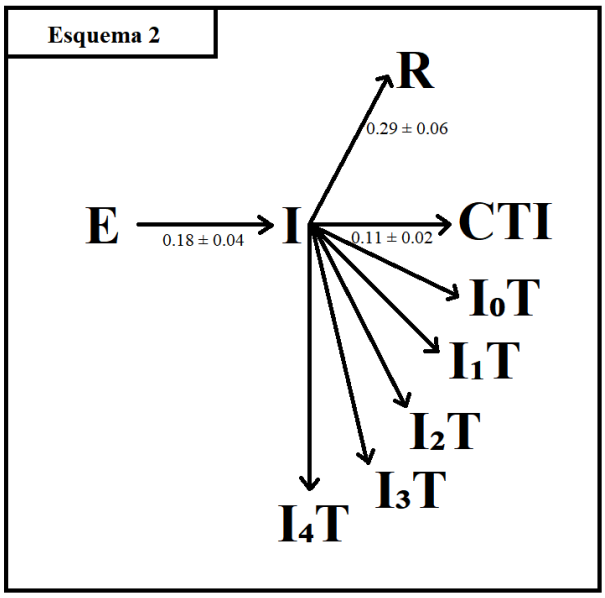
Selección de modelos

Tabla I. Selección de modelos multi subepidémicos

Modelo	n	p	PRS	AIC	deltaAIC	BIC	deltaBIC
8M_TE2	840	59	3.90E-43	-33993.03	0.00	-33937.57	0.00
8M_TE	840	59	5.51E-43	-33866.96	126.07	-33811.50	126.07
8M_10T	840	58	5.62E-43	-33861.75	131.28	-33807.21	130.35
8M_50T	840	58	6.15E-43	-33828.96	164.08	-33774.42	163.15
8M_ME_TE	840	71	8,11E-43	-33701.95	291.08	-33635.40	302.17
8M_100T	840	58	8.85E-43	-33696.25	296.79	-33641.72	295.86
8M_MF_TE	840	58	9.68E-43	-33661.39	331.64	-33605.93	331.64
8M_ST	840	40	1.15E-42	-33636.19	356.84	-33598.30	339.27
8M_MF_ST	840	52	1.17E-42	-33606.25	386.78	-33557.26	380.31
8M_ME_ ST	840	40	1.76E-42	-33481.30	511.74	-33443.40	494.17

La selección de modelos en base a los criterios AIC (criterio que tomamos como el principal) y BIC destaca al modelo 8M_TE2 (Tabla I). De acuerdo con Burnham, Anderson y Huyvaert y la teoría de la información, la divergencia de Kullback-Leibler o entropía relativa del mejor modelo de acuerdo con AIC es la menor de los modelos estimados. Por tanto, el mejor modelo (tomado como referencia, con Delta AIC = 0) es el más probable y el que nos ofrece más información(36). La comparación de modelos basada en AIC permite concluir que: i) la inclusión del trazado es necesaria para obtener modelos con AICs bajos y que por ende, sugiere que el efecto del trazado es altamente significativo para el control de la pandemia; ii) la inclusión de procesos de confinamiento directamente causados o causantes de los cambios de movilidad registrados por Google en el modelado sin estimaciones de los parámetros causa la estimación de modelos con altos AICs, tan altos que fueron todos descartados, de modo que el confinamiento equiparado al cambio de movilidad o no surgió o no es un factor que así modelado permita estimar modelos de calidad; iii) si se estiman los parámetros del confinamiento los modelos con trazado resultantes

tienen los AICs más bajos, iguales a los modelos sin confinamiento relacionado con la movilidad, por tanto, el confinamiento debe haber tenido un rol prácticamente nulo en el control epidémico. ¿Quiere decir esto que el éxito del control epidémico no se ha relacionado con las medidas de distanciamiento físico y otras NPIs? A nivel exploratorio pudimos observar que existe una pobre correlación entre movilidad y R así cómo entre movilidad y casos (Fig. 3, Paneles D y E). Conocemos un único reporte de estudios sobre los efectos de la movilidad sobre el control epidémico en Uruguay, el cual encuentra escasa evidencia para un rol sustancial de la disminución en la movilidad y el control epidémico(46). Especulamos que la movilidad ha aumentado desde julio y podría relacionarse más fuertemente con el número de subepidemias, cuya aparición depende de contextos microscópicos y es estocástica. Observamos que de acuerdo a EpiEstim existieron más picos de R en los últimos 100 dias estudiados de la pandemia. Efectivamente, R mostró dos máximos los días 8 y 102 (R = 3.6 ± 2.2 y 3.1 ± 0.8) y picos secundarios los días 132 (R = 2.01 ± 0.3), 174 (R = 1.54 ± 0.2) y 204 (R = 1.45 ± 0.1). Por otro lado, existen evidencias más fuertes para efectos beneficiosos sobre el control epidémico en otros países, pero esto se asocia al aislamiento de ciudades por disminución de la exportación e importación de casos(12). En conjunto, podríamos sugerir que el control de la movilidad tipo confinamiento domiciliario podría aportar más cuando existe un número alto de casos activos y alto R, una situación que no observamos aun claramente en nuestro país y que el control de la movilidad entre focos geográficamente definidos puede tener efectos importantes cuando estos existan, cómo ha ocurrido y ocurre en nuestro país. En cualquier caso, por supuesto, deben valorarse muy cuidadosamente los pros y contras.



Tomando en consideración el mejor modelo (ΔAIC = 0) podemos concluir, luego de descartar outliers lo que se resume en el Esquema 2, donde pueden observarse las constantes medias ± SEM

de evolución entre algunos de los estados principales compartimentos del modelo. También se muestra que el proceso de trazado es bastante variable, lo que depende del número de trazadores T disponibles y las constantes de trazado. De acuerdo con nuestro mejor modelo, los individuos que se encuentran en aislamiento tienen una baja chance de empeorar (pasar a CTI). Sin embargo, cabe resaltar que encontramos en nuestro modelo una importante deficiencia a la hora de explicar el número de personas en CTI en los últimos 100 días de la pandemia, período en el que se ha notado una mejora en los cuidados intermedios e intensivos de personas con COVID-19(51,52).

Simulaciones con el modelo seleccionado

Figura 5

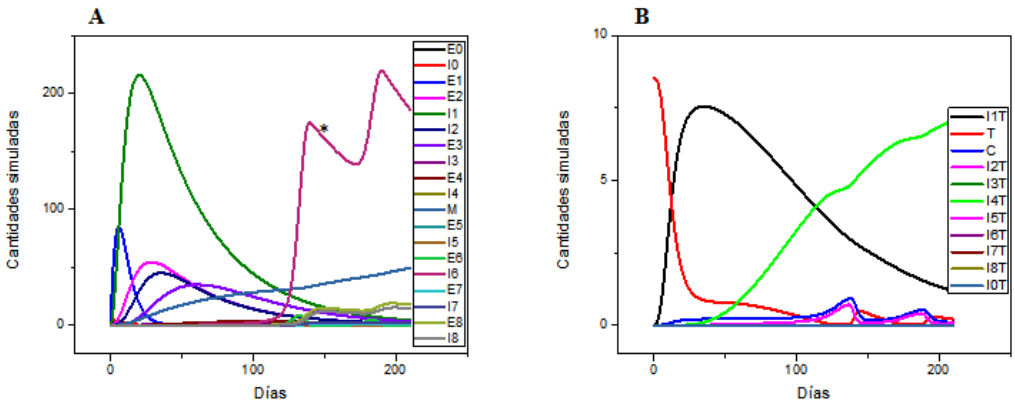


Figura 5 Simulación de variables dependientes de acuerdo con un modelo de 8 módulos SEIR con parámetros de trazado ajustable.

A: Se muestran las curvas de infectados (I_n), expuestos (E_n) y fallecidos (M).
B: Se observan las curvas de infectados trazados (I_nT), cuarentena (C) y trazadores (T).

Para entender mejor la información contenida en el modelo seleccionado y así generar más conocimiento, decidimos simular la evolución temporal de las variables modeladas. La Fig. 5 muestra resultados de simulaciones del modelo de mayor calidad para el período entre el trece de marzo y el ocho de octubre. Una pregunta que podemos intentar responder de esta forma es: ¿cómo es que los datos observados sugieren según nuestro modelo que el trazado ha sido dificultoso por períodos? Las simulaciones sugieren que la eficacia del trazado fue variable durante el curso de los primeros 210 días de la pandemia en Uruguay (Fig. 5, Paneles A y B). El trazado fue especialmente ineficaz en el manejo de las subepidemias 1 y 4 de nuestro modelo, lo que se extiende durante todo el período estudiado. Esto se puede concluir observando los trazos más altos correspondientes a los complejos I1T e I4T (Fig. 5, Panel B, trazos negro y verde).

Además, la subepidemia 6 se está conteniendo sólo muy parcialmente y esto es debido principalmente a la ineficiencia en el trazado de la subepidemia 4. Cabe resaltar que la subepidemia 6 se extiende mucho más allá del período estudiado (Fig. 5, Panel A, trazo con asterisco), constituyendo esto un anuncio malo. Por otro lado, parece también evidente que algunas subepidemias, las menos importantes en número de infectados se contuvieron más eficazmente. Por ende, las simulaciones estarían sugiriendo una heterogeneidad en el trazado, recordando que aquí por trazado real debemos incluir muchos procesos que están distribuidos entre distintos actores y regiones. Es de destacar que la capacidad de testeo inicial de nuestro país era de una centena de tests disponibles en el MSP. Esta capacidad inicial de trazado y testeo puede haber sido esencial para contener el primer brote. Pero la capacidad diagnóstica se fue desarrollando, en gran medida gracias a los esfuerzos de la Universidad de la República y el Institut Pasteur de Montevideo. Es importante notar, que el aislamiento, testeo, seguimiento y trazado de contactos es una estrategia más efectiva cuanto menor sea el número de subepidemias coexistentes(54).

Conclusiones

Tomados en conjunto, nuestros resultados y reportes previos nos permiten concluir que el trazado de contactos tuvo una eficacia variable y explica en gran medida el éxito del control epidémico. Cabe destacar también que los resultados muestran que dicho control es delicado y que debe mantenerse el esfuerzo por mejorar estas herramientas antiepidémicas. Los datos parecen sugerir que el desafío para los sistemas de control de la epidemia cambia de forma en el período que sigue, siendo quizá necesario evaluar nuevas NPIs. Este estudio tiene múltiples limitaciones, pero confiamos que aporta algunas claves para continuar y profundizar el estudio de la pandemia en Uruguay.

Bibliografía

1. Hortal M. Enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes: información actualizada. Rev Médica Urug. abril de 2016;32(1):52-8.
2. Sánchez OP. Brotes, epidemias, eventos y otros términos epidemiológicos de uso cotidiano. Rev Cuba Salud Pública. :16.
3. Khailaie S, Mitra T, Bandyopadhyay A, Schips M, Mascheroni P, Vanella P, et al. Development of the reproduction number from coronavirus SARS-CoV-2 case data in Germany and implications for political measures. medRxiv. 24 de junio de 2020;2020.04.04.20053637.
4. Peiris JSM, Yuen KY, Osterhaus ADME, Stöhr K. The Severe Acute Respiratory Syndrome. N Engl J Med. 18 de diciembre de 2003;349(25):2431-41.
5. Arabi YM, Balkhy HH, Hayden FG, Bouchama A, Luke T, Baillie JK, et al. Middle East Respiratory Syndrome. N Engl J Med. 9 de febrero de 2017;376(6):584-94.
6. Wu P, Hao X, Lau EHY, Wong JY, Leung KSM, Wu JT, et al. Real-time tentative assessment of the epidemiological characteristics of novel coronavirus infections in Wuhan, China, as at 22 January 2020. Eurosurveillance. 23 de enero de 2020;25(3):2000044.
7. Visualizador de casos coronavirus COVID-19 en Uruguay [Internet]. Sistema Nacional de Emergencias. [citado 14 de noviembre de 2020]. Disponible en: https://www.gub.uy/sistema-nacional-emergencias/pagina-embebida/visualizador-casos-coronavirus-covid-19-uruguay
8. Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, Muscatello DJ, Palekar R, Tempia S, et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. The Lancet. marzo de 2018;391(10127):1285-300.
9. Helmy YA, Fawzy M, Elaswad A, Sobieh A, Kenney SP, Shehata AA. The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control. J Clin Med [Internet]. 24 de abril de 2020 [citado 12 de noviembre de 2020];9(4). Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7230578/
10. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. Ann Intern Med. 10 de marzo de 2020;172(9):577-82.
11. Huang L, Zhang X, Zhang X, Wei Z, Zhang L, Xu J, et al. Rapid asymptomatic transmission of COVID-19 during the incubation period demonstrating strong infectivity in a cluster of youngsters aged 16-23 years outside Wuhan and characteristics of young patients with COVID-19: A prospective contact-tracing study. J Infect. 1 de junio de 2020;80(6):e1-13.
12. Lai S, Ruktanonchai NW, Zhou L, Prosper O, Luo W, Floyd JR, et al. Effect of non-pharmaceutical interventions for containing the COVID-19 outbreak in China. medRxiv

[Internet]. 13 de marzo de 2020 [citado 12 de noviembre de 2020]; Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7276028/

13. Martínez-Valero C, Miranda JD, Martín-Sánchez FJ. El impacto del tiempo hasta el confinamiento en los casos y la mortalidad por COVID-19 en países europeos. Med Clin (Barc) [Internet]. 25 de julio de 2020 [citado 9 de noviembre de 2020]; Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7381898/
14. Gerli AG, Centanni S, Miozzo MR, Virchow JC, Sotgiu G, Canonica GW, et al. COVID-19 mortality rates in the European Union, Switzerland, and the UK: effect of timeliness, lockdown rigidity, and population density. Minerva Med [Internet]. octubre de 2020 [citado 9 de noviembre de 2020];111(4). Disponible en: https://www.minervamedica.it/index2.php?show=R10Y2020N04A0308
15. Cimerman S, Chebabo A, Cunha CA da, Rodríguez-Morales AJ. Deep impact of COVID-19 in the healthcare of Latin America: the case of Brazil. Braz J Infect Dis. 2020;24(2):93-5.
16. Bautista-Molano W, Ferreyra Garrot L, Toro C. Exploring the Impact of COVID-19 in Latin America. J Clin Rheumatol [Internet]. 30 de junio de 2020 [citado 9 de noviembre de 2020]; Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7437417/
17. Uruguay P de la RO del. Gobierno declaró emergencia sanitaria por coronavirus y anunció las primeras medidas - Presidencia de la República [Internet]. Presidencia de la República Oriental del Uruguay. [citado 11 de noviembre de 2020]. Disponible en: https://www.presidencia.gub.uy/comunicacion/comunicacionnoticias/lacalle-medidas-coronavirus-conferencia
18. Coronavirus en Uruguay: origen y momento de ingreso al país – Institut Pasteur [Internet]. [citado 12 de noviembre de 2020]. Disponible en: http://pasteur.uy/novedades/coronavirus-en-uruguay-origen-y-momento-de-ingreso-al-pais/
19. Nota_4_Impacto_Medidas_Control_GUIAD-Covid19.pdf [Internet]. [citado 9 de noviembre de 2020]. Disponible en: https://guiad-covid.github.io/publication/nota4/Nota_4_Impacto_Medidas_Control_GUIAD-Covid19.pdf
20. Estadísticas epidemiológicas de Uruguay [Internet]. GUIAD-COVID-19. [citado 9 de noviembre de 2020]. Disponible en: https://GUIAD-COVID.github.io/data/estadisticasuy/
21. COVID-19 Community Mobility Reports [Internet]. [citado 9 de noviembre de 2020]. Disponible en: https://www.google.com/covid19/mobility/?hl=en
22. González-Bustamante B. Evolution and early government responses to COVID-19 in South America. World Dev. enero de 2021;137:105180.
23. Jones-on-R0.pdf [Internet]. [citado 9 de noviembre de 2020]. Disponible en: https://web.stanford.edu/~jhj1/teachingdocs/Jones-on-R0.pdf

24. Ridenhour B, Kowalik JM, Shay DK. El número reproductivo básico (R0): consideraciones para su aplicación en la salud póblica. Am J Public Health. diciembre de 2018;108(Suppl 6):S455-65.
25. Brauer F, Castillo-Chávez C, Elmer DP, Barley K, Castillo-Garsow C, Chowell D, et al. Modelos De La Propagación De Enfermedades Infecciosas. 2015.
26. Wang H, Wang Z, Dong Y, Chang R, Xu C, Yu X, et al. Phase-adjusted estimation of the number of Coronavirus Disease 2019 cases in Wuhan, China. Cell Discov. 24 de febrero de 2020;6(1):1-8.
27. Calvetti D, Hoover AP, Rose J, Somersalo E. Metapopulation Network Models for Understanding, Predicting, and Managing the Coronavirus Disease COVID-19. Front Phys [Internet]. 2020 [citado 9 de noviembre de 2020];8. Disponible en: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphy.2020.00261/full#B8
28. Cavalleri, F., Irisarri, M., Bittar, G, Cuello, G., Pérez, M., Aleman, A. Modelos epidemiológicos en la pandemia por SARS-CoV-2: concepto, aplicaciones y alcance. Rev Urug Med Interna [Internet]. 10 de octubre de 2020 [citado 9 de noviembre de 2020];05(03). Disponible en: http://revistamedicinainterna.uy/index.php/smiu/article/view/112
29. Karageorgiou E. The logic of exploratory and confirmatory data analysis. Cogn Crit. 1 de enero de 2011;35-48.
30. GUIAD-COVID/datos-y-visualizaciones-GUIAD [Internet]. GitHub. [citado 9 de noviembre de 2020]. Disponible en: https://github.com/GUIAD-COVID/datos-y-visualizaciones-GUIAD
31. Definition des interventions non médicamenteuses (INM) en français, of non-pharmacological interventions (NPI) in English [Internet]. Blog en santé. 2013 [citado 9 de noviembre de 2020]. Disponible en: http://blogensante.fr/en/2013/09/16/definir-la-notion-dintervention-non-medicamenteuse/
32. Uruguay P de la RO del. Medidas del Gobierno para atender la emergencia sanitaria por coronavirus (COVID-19) - Presidencia de la República [Internet]. Presidencia de la República Oriental del Uruguay. [citado 9 de noviembre de 2020]. Disponible en: https://www.presidencia.gub.uy/comunicacion/comunicacionnoticias/medidas-gobierno-educacion-emergencia-sanitaria-covid19
33. Edwards PM. Origin 7.0: Scientific Graphing and Data Analysis Software. J Chem Inf Comput Sci. 1 de septiembre de 2002;42(5):1270-1.
34. gCLUTO - Graphical Clustering Toolkit | Karypis Lab [Internet]. [citado 12 de noviembre de 2020]. Disponible en: http://glaros.dtc.umn.edu/gkhome/cluto/gcluto/overview
35. Burnham KP, Anderson DR. Multimodel Inference: Understanding AIC and BIC in Model

Selection. Sociol Methods Res. noviembre de 2004;33(2):261-304.
36. Burnham KP, Anderson DR, Huyvaert KP. AIC model selection and multimodel inference in behavioral ecology: some background, observations, and comparisons. Behav Ecol Sociobiol. 1 de enero de 2011;65(1):23-35.
37. https://shiny.dide.imperial.ac.uk/epiestim/ [Internet]. [citado 11 de noviembre de 2020]. Disponible en: https://shiny.dide.imperial.ac.uk/epiestim/
38. Cori A, Ferguson NM, Fraser C, Cauchemez S. A New Framework and Software to Estimate Time-Varying Reproduction Numbers During Epidemics. Am J Epidemiol. 1 de noviembre de 2013;178(9):1505-12.
39. Du Z, Xu X, Wu Y, Wang L, Cowling BJ, Meyers LA. Serial Interval of COVID-19 among Publicly Reported Confirmed Cases - Volume 26, Number 6—June 2020 - Emerging Infectious Diseases journal - CDC. [citado 12 de noviembre de 2020]; Disponible en: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/26/6/20-0357_article
40. The Comprehensive R Archive Network [Internet]. [citado 9 de noviembre de 2020]. Disponible en: https://cran.r-project.org/
41. Guthery FS. Review of Model Selection and Multimodel Inference: A Practical Information-Theoretic Approach. J Wildl Manag. 2003;67(3):655-6.
42. Bozdogan H. Akaike's Information Criterion and Recent Developments in Information Complexity. J Math Psychol. 1 de marzo de 2000;44(1):62-91.
43. Larski S. The London School of Economics and Political Science. :129.
44. diaria la. Gobierno elaborará nuevo protocolo para realizar test de diagnóstico de covid-19 [Internet]. la diaria. 2020 [citado 14 de noviembre de 2020]. Disponible en: https://ladiaria.com.uy/salud/articulo/2020/4/gobierno-elaborara-nuevo-protocolo-para-realizar-test-de-diagnostico-de-covid-19/
45. Observador E. Los detalles del nuevo protocolo por coronavirus: a qué grupos de la población y con qué síntomas se testearán [Internet]. El Observador. [citado 14 de noviembre de 2020]. Disponible en: https://www.elobservador.com.uy/nota/los-detalles-del-nuevo-protocolo-a-que-grupos-de-la-poblacion-y-con-que-sintomas-se-testearan-20204821210
46. Peláez M, Fiori M, Bermolen P, Bello G, Arim M, Fariello MI, et al. El efecto de la movilidad en la propagación de la epidemia de Covid-19 en Uruguay. :19.
47. #QUEDATEENCASA URUGUAY [Internet]. [citado 15 de noviembre de 2020]. Disponible en: http://www.quedateencasa.com.uy/
48. Uruguay P de la RO del. Gobierno exhorta a la población a cumplir medidas de aislamiento con apoyo del Ministerio del Interior - Presidencia de la República [Internet]. Presidencia de la República Oriental del Uruguay. [citado 15 de noviembre de 2020]. Disponible en:

https://www.presidencia.gub.uy/comunicacion/comunicacionnoticias/medidas-coronavirus-lunes-23

49. White LJ, Mandl JN, Gomes MGM, Bodley-Tickell AT, Cane PA, Perez-Brena P, et al. Understanding the transmission dynamics of respiratory syncytial virus using multiple time series and nested models. Math Biosci. 1 de septiembre de 2007;209(1):222-39.
50. WHO-2019-nCoV-Contact_Tracing-2020.1-spa.pdf [Internet]. [citado 15 de noviembre de 2020]. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332083/WHO-2019-nCoV-Contact_Tracing-2020.1-spa.pdf
51. Centros de salud trabajan en aumentar las camas de cuidados intensivos [Internet]. la diaria. 2020 [citado 14 de noviembre de 2020]. Disponible en: https://ladiaria.com.uy/salud/articulo/2020/3/centros-de-salud-trabajan-en-aumentar-las-camas-de-cuidados-intensivos/
52. ElPais. Aumentan camas de CTI a 900, compran 400 respiradores y crean centros especializados [Internet]. Diario EL PAIS Uruguay. [citado 14 de noviembre de 2020]. Disponible en: https://www.elpais.com.uy/que-pasa/aumentan-camas-cti-compran-respiradores-crean-centros-especializados.html
53. COPASI: Support/User Manual/Methods/Optimization Methods [Internet]. [citado 15 de noviembre de 2020]. Disponible en: http://copasi.org/Support/User_Manual/Methods/Optimization_Methods/
54. Hellewell J, Abbott S, Gimma A, Bosse NI, Jarvis CI, Russell TW, et al. Feasibility of controlling COVID-19 outbreaks by isolation of cases and contacts. Lancet Glob Health. 1 de abril de 2020;8(4):e488-96.